

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 難治性がんの間質を標的にした分子イメージング法の開発
2. 研究開発代表者： 安永正浩（国立研究開発法人国立がん研究センター）
3. 研究開発の成果

分子イメージングによる難治性の脳腫瘍グリオブラストーマ（GBM）・膵臓がんの組織浸潤部情報や治療後残存 viability を評価できる技術の創出と、将来的ながん検診・早期診断への応用のために、従来のがん細胞ではなく間質を標的にしたイメージング用プローブを開発する。画像自体の解像度に加えて質的診断の精度を上げることを目的とする。トランスレーショナル研究ではがん間質バイオマーカーとしてのフィブリンと組織因子(TF)の臨床病理学的特徴を明らかにする。また、臨床応用として抗間質イムノ PET/SPECT 或いは MRI プローブに関わる技術開発を行う。特に、イムノ PET/SPECT では間質標的のプローブが、細胞標的のプローブと比較して感度向上と質的診断に優れていることを検証する。

(1) トランスレーショナル研究

脳腫瘍 GBM に関しては、TF の発現は悪性度が高くなるにつれ、強くなる結果が得られた。フィブリンに関しても、Grade IV の GBM において特に強くなる結果であり、その他の Grade の腫瘍と比較し著しい血管破壊を伴っていることが示唆された。膵臓がんでは、間質線維化反応が強い症例で、フィブリンの陽性所見が強かった。さらに、腫瘍辺縁・浸潤部における正常組織との境界領域で、フィブリンの強い陽性所見を認めた。以上から、脳腫瘍 GBM ではフィブリン・TF が悪性度の高いグリオブラストーマの分子診断に有用であることと、膵臓がんでは、フィブリンが間質線維化反応（Desmoplastic reaction）の可視化と腫瘍先進部；正常組織との境界域の検出に有用であることが示された。

(2) イムノ PET・SPECT 診断法の研究開発

臨床応用可能な抗フィブリン抗体の PET/SPECT プローブを作製するために、抗原親和性が強い抗体クローンの再取得を行った。さらに、ヒトがん病態と同様の間質線維化反応（Desmoplastic reaction）を示し、フィブリン陽性の膵臓がん遺伝子改変モデル(GEM)マウスを効率よく利用できるようにした。再取得した抗体クローンは、ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) 活性で 10～20 倍、SPR (Surface Plasmon Resonance) 法によるアフィニティ KD 値で 5～8 倍の作用増強を認めた。そこで、本抗体を ¹¹¹In で標識し、同 GEM マウスでイメージングを行い、従来抗体よりも高い腫瘍集積性を示した。PET/SPECT プローブとして有用であると考えられた。抗 TF 抗体に関しては、¹¹¹In 標識し、脳腫瘍 GBM 同所移植モデルマウスでイメージングを行った。その結果、脳腫瘍に高集積し明瞭に検出できた。臨床で脳腫瘍イメージングに使われているメチオニンプローブと脳同所移植モデルで比較した結果、メチオニンプローブよりも高集積することが示され、PET/SPECT プローブとしての有用性を確認することができた。両抗体ともに、抗体工学によりヒトキメラ化を行った。開発戦略に役立てるために、企業の視点からイムノ PET/SPECT の市場調査を行った。主に抗体プローブの経済的コスト面からの考察が重要と思われた。

(3) イムノ MRI 診断法の研究開発

抗体に MRI 造影剤 Gd を付加するためのマルチサイトリンカーの開発を行った。まず、抗体に結合させるためのリンカーのブランチ数の最適化と安定性試験を行った。続いて、マルチサイトリンカーを安定的に抗体へ結合するための条件設定を行った。抗体の SH 基露出のため、還元を行い、マルチサイトのマレイミド基と結合させた。感度向上のため、8 個の SH 基に全てにマルチサイトリンカーを結合させる方法を確立して、MRI プローブ試作品を完成させることが出来た。